

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	カチオン性ロジウム錯体触媒を用いたエナミドと不飽和化合物との不斉分子間[2+2+2]付加環化反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	藤井航平
Author(English)	Kohei Fujii
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11796号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 健,村橋 哲郎,田中 克典,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11796号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

博士論文要約

博士論文題目 「カチオン性ロジウム錯体触媒を用いたエナミドと不飽和化合物との不斉分子間[2+2+2]付加環化反応の開発」

本論文はカチオン性ロジウム錯体を触媒とする、エナミドと不飽和化合物との分子間不斉[2+2+2]付加環化反応の研究について述べたものである。

有機遷移金属錯体を用いたアルキンおよびアルケンとの[2+2+2]付加環化反応は原子効率に優れ、多置換6員環化合物を1段階で合成できるため、合成化学的な価値の高い反応である。さらに反応部位にアルケンを含めることで、環構築と同時に複数の不斉中心を導入することも可能である。しかしながら、有機遷移金属錯体に対して類似の反応性を有する、アルキン、アルケン部位3箇所を適切に認識し、選択的に単一の生成物を与えることは困難であるため、過剰量の基質を用いるか、基質を長時間かけて滴下する必要があった。一方で、環状骨格を有するキラルアミン化合物は、天然物や医薬品等の生物活性物質に多く含まれるため有用な化合物であり、その合成法の開発は合成化学的な価値が高い。そこで本研究では、所属研究室において研究されてきたカチオン性ロジウム/ビアリールビスホスフィン錯体触媒を用いた、アルキンおよびアルケンとの不斉[2+2+2]付加環化反応によって、光学活性脂環式キラルアミンの高選択的合成法の開発に取り組んだ。すなわち、これまでに有機遷移金属錯体による触媒的不斉合成に用いられてきた、含窒素アルケンであるエナミドを用いて、2つのアルキン部位との分子間不斉[2+2+2]付加環化反応により、キラルシクロヘキサジエニルアミドを高選択的に得られると考えた。

その結果、エナミドと異なる2種類のアルキンとの分子間交差環化三量化反応が化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的に進行することを見出し、その反応機構について実験的・計算化学的に解析し、エナミドのアルケン部位とカルボニル酸素との、ロジウムに対する二座配位が高選択的反応の鍵であることを明らかとした。さらにカルボニル酸素に代わり、アルキンを用いて、アルケン部位との二座配位をとるようなホモプロパルギルエナミドを用いても、高選択的な反応が進行することを見出した。以下に、各章の概要と研究成果を示す。

第1章「序論」では、医薬品や天然物などの生物活性物質において、1. キラリティー、2. 環状骨格、3. 含窒素化合物(アルカロイド)という3つの重要な構成要素があり、これらをすべて満たす脂環式キラルアミンの触媒的不斉合成において、カチオン性ロジウム/ビアリールビスホスフィン錯体触媒による、エナミドを用いた不斉[2+2+2]付加環化反応の有用性を示した。また、脂環式キラルアミンとして、シクロヘキシルアミン、インドール還元体の触媒的不斉合成法について、①環状構造構築法、②窒素原子導入法、という2点に着目し、これまでの報告例を概観し、未達成な課題を明確とした。さらに遷移金属錯体触媒によるエナミドを用いた不斉付加環化反応の報告例を示し、高いエナンチオ選択性が発現しているものの、合成化学的応用に課題が残されている点を指摘した。これらの背景をもとに、合成化学的応用が期待される多置換脂環式キラルアミンやキラルテトラヒドロインドールを、1段階

階かつ幅広い基質適用範囲で合成可能とする本研究の位置づけを明示し、本論文の概要を述べた。

第2章「エナミド、アセチレンカルボン酸エステル、および末端アルキンの化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的分子間[2+2+2]付加環化反応」では、カチオン性ロジウム/ビアリールビスホスフィン錯体触媒存在下、エナミドと異なる2つのアルキンとの交差環化三量化反応が化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的に進行することを述べた。種々の条件検討の結果、本反応では過剰量の基質や、基質の長時間の滴下を必要とせずに、高選択的にシクロヘキサジエニルアミドを得ることに成功した。さらに、1 mol %の低触媒量においても良好に反応が進行することを見出し、実用性の高い反応であることを示した。また、基質適用範囲に関して、*cis* 体のエナミドを用いることで、シリルアセチレンだけでなく、アリール、アルキルアセチレンのような末端アルキン、対称・非対称アセチレンカルボン酸エステルに対し、ロダシクロヘプタジエン中間体からのβ水素脱離による鎖状トリエンは得られず、還元的脱離によるシクロヘキサジエニルアミドを選択的に与えることを見出した。

一方で *trans* 体のエナミドを用いると、還元的脱離とβ水素脱離の選択性に変化がみられた。*cis* 体のエナミドでは、末端アルキンの置換基に関係なく還元的脱離が進行するのに対し、*trans* 体のエナミドでは、嵩高いシリル基や *tert*-ブチル基を有する末端アルキンを用いると還元的脱離が進行する一方で、アリール、アルキルアセチレンを用いるとβ水素脱離が進行し、トリエンが生成した。これらの結果より、末端アルキンの置換基(R¹)が嵩高くなることで、アセチレンカルボン酸エステルの置換基(CO₂R³)との立体反発により還元的脱離が促進されていることが示唆された。

さらに生成物のシリル基、およびシクロヘキサジエン骨格に基づく種々の変換反応を検討したところ、酸化、還元、ハロゲン化、クロスカップリング、芳香族化、さらに6多置換シクロヘキセンへと、光学純度を損なうことなく変換可能であることを見出し、本反応の合成化学的有用性を示した。

第3章「エナミド、アセチレンカルボン酸エステル、および末端アルキンの化学/位置/ジアステレオ/エナンチオ選択的分子間[2+2+2]付加環化反応における触媒反応機構」では、第2章で見出した高選択的分子間[2+2+2]付加環化反応について実験的・計算化学的手法を用いて解析した。実験的解析により、エナミドのロジウム錯体への強固な配位力が副反応(アルキンの三量化ベンゼン誘導体 **15**, **17** の生成)を抑制し、高選択的な反応を実現していると示唆された。さらにDFT計算による解析を行い、その結果、ロジウム錯体にエナミドが強固に配位した **IM1C** が安定に生じ、順次アルキンが配位して **IM3** となったのち、酸化的環化によりロダシクロペンタジエン中間体 **IM4**、エナミドの挿入によりロダシクロヘプタジエン中間体 **IM5** が生じるように、段階的に反応が進行することで高い化学選択性が発現することを明らかとした。その後、構造変換によるロダノルボルネン中間体 **IM6** となったのち還元的脱離によりシクロヘキサジエン **4** を与える触媒サイクルを見出した。位置選択性についても **IM4-2** を与える遷移状態のエネルギーが高いことから、位置選択的酸化的環化が進行することを説明した。さらに挿入段階において、エナミドのカルボニル酸素での配位によりエナミドの向きが制御され、ロジウムとアセチレンカルボン酸エステル間の、より分極したRh-C結合間にエナミドが挿入することで、位置選択的に **IM5** を与えることが示唆された。また、*cis* 体のエナミドを用いることで、β水素脱離によるトリエン **5** の生成がエネルギー的に不利であることも明らかとした。

第4章「ホモプロパルギルエナミドとアルキンとの不斉[2+2+2]付加環化反応の開発」では、ホモプロパルギルエナミドを用いて、カチオン性ロジウム錯体触媒存在下、アルキンとの不斉[2+2+2]付加環化反応について述べた。はじめに、これまでに報告例のほとんどないホモプロパルギルエナミドの合成を検討し、従来法より高収率での合成法を見出した。

さらに得られたホモプロパルギルエナミドを用いて、カチオン性ロジウム/ビアリアルビスホスフィン錯体触媒存在下、アルキンとの不斉[2+2+2]付加環化反応を検討し、対応するテトラヒドロインドール誘導体の中程度から良好な収率、位置選択性かつ高エナンチオ選択的に得られることを見出した。

第5章「総括」では、本論文を総括し、今後の展望を述べた。すなわち、本研究により得られた環状骨格を有するキラルアミンを足掛かりとした医農薬品などの生物活性物質の合成への応用が期待される。また、ロジウムにエナミドを二座配位させることにより高い選択性が発現したことから、ロジウム-エナミド錯体を經由するさらなる高選択的反応の開拓も期待される。